



⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑯ Offenlegungsschrift  
⑯ DE 199 18 295 A 1

⑯ Int. Cl. 7:  
A 61 L 24/00

⑯ Aktenzeichen: 199 18 295.7  
⑯ Anmeldetag: 22. 4. 1999  
⑯ Offenlegungstag: 26. 10. 2000

DE 199 18 295 A 1

⑯ Anmelder:  
Coripharm Medizinprodukte GmbH & Co. KG.,  
64807 Dieburg, DE

⑯ Vertreter:  
Zenz, Helber, Hosbach & Partner, 64673  
Zwingenberg

⑯ Erfinder:  
Wahlig, Helmut, Dipl.-Biol. Dr., 64287 Darmstadt,  
DE; Dingeldein, Elvira, Dr., 63303 Dreieich, DE;  
Bauer, Jörg, Dipl.-Ing., 64293 Darmstadt, DE; Wüst,  
Edgar, 63110 Rodgau, DE; Sattig, Christoph, 64807  
Dieburg, DE

⑯ Entgegenhaltungen:  
DE-AS 25 11 122  
DE 197 13 229 A1  
DE 196 41 775 A1  
DE 44 35 680 A1  
DE 44 33 201 A1  
DE 35 42 972 A1  
DD 2 07 655

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Kompatibles Implantat-Baustein-System für Implantationsmaterialien, Verfahren zur Herstellung derselben und ihre Verwendung

⑯ System von werkstoffhaltigen Implantat-Baustenen, bei denen jeder Baustein als Zusatz für ein mit pulverförmigen oder fein granulierten Ausgangsstoffen und/oder Wirk- und Zuschlagstoffen hergestelltes Implantationsmaterial bestimmt ist. Der jeweilige Baustein ist pulverförmig oder fein granuliert und enthält wenigstens einen pulverförmigen oder fein granulierten Wirkstoff oder Zuschlagstoff in höherer Dosierung als der gewünschten Anwendungskonzentration. Die Bausteine selbst setzen sich aus einem pulverförmigen oder fein granulierten Ausgangsstoff für das Implantationsmaterial und dem Wirkstoff oder Zuschlagstoff zusammen. Als Wirkstoffe kommen Chemotherapeutika, z. B. Antibiotika, und als Zuschlagstoffe Röntgenkontrastmittel und/oder die physikalischen Eigenschaften des Ausgangsstoffs, z. B. die Elastizität oder die Viskosität verändernde Zuschlagstoffe in Frage.

DE 199 18 295 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft wirkstoff- und/oder zuschlagstoffhaltige oder wirkstofffreie, unterschiedliche Polyacrylate und/oder Polymethacrylate in Form kompatibler Implantatbausteine für die individuelle, variable Gestaltung von Implantatmaterialien, insbesondere für Knochenzemente, unmittelbar vor deren Gebrauch, zur Anwendung im Bereich der Orthopädie und Traumatologie.

Der Ersatz erkrankter, schmerzhafter und nicht mehr funktionstüchtiger Gelenke durch künstliche Implantate ist seit vielen Jahren Stand der Technik. Insbesondere der totale Hüftgelenkersatz ist eine der erfolgreichsten und kostengünstigsten Operationen diesem Bereich.

Bezüglich der Verankerungsmöglichkeiten der Gelenkprothesen im Knochenbett stehen grundsätzlich zwei Methoden zur Verfügung. Einmal kann die Fixierung der Prothesenkomponenten durch eine reine Presspassung im Knochen ohne irgendwelche weiteren Hilfsstoffe erfolgen. Zum Zweiten werden die Prothesenteile in einem vorher in den Knochenraum eingebrachten Kunststoff eingebettet, wobei der Kunststoff durch Polymerisation im knöchernen Lager aushärtet und so die Prothese dauerhaft fixiert und im Knochen verankert.

Man schätzt die weltweit pro Jahr durchgeführten Hüftgelenkersatz-Operationen auf über 1 Million. Obgleich mehr als 90% der implantierten Prothesen eine Überlebenszeit von zehn und mehr Jahren besitzen, kommt es aufgrund der sehr großen Gesamtzahl an Eingriffen zu einer nicht unbedeutlichen Zahl von Komplikationen. Aseptische Lockerungen, tiefe Infektionen und technische Fehler sind die Komplikationen, die am häufigsten zu einer Austauschoperation (Revision) Anlaß geben. Diese Erkenntnis basiert auf Ergebnissen des schwedischen Nationalregisters über revidierte, totale Hüftarthroplastiken, die über einen Untersuchungszeitraum von 1979 bis 1990 mit einem 10-jährigen Follow-up von insgesamt 92.675 primären totalen Hüftendoprothesen-Operationen und einer Rate von 4858 Erstrevisionen gewonnen wurden (Malchau, H., et al. Institut für Orthopädie der Universität Göteborg, Schweden: "Prognose der totalen Hüftarthroplastik", Annual Meeting der American Academy of Orthopaedic Surgeons 18-23, February 1993, San Francisco, USA). Aufgrund dieser Studie lag die Häufigkeit der verschiedenen Revisionsgründe bei 4858 Erstrevisionen für aseptische Lockerungen bei 79%, für tiefe Infektionen bei 9,7% und für technische Fehler bei 5,9% (andere Ursachen insgesamt 5,4%).

Hier nach kommt also auch den Infektionen als dem zweithäufigsten Grund für Revisionen, mit einem Anteil von annähernd 10%, eine wesentliche Bedeutung zu. Dies ist um so schwerwiegender, als die Behandlung bzw. Sanierung infizierter Endoprothesen den Operateur vor ungleich größere Probleme stellt, die Belastung für den Patienten höher ist, die Behandlungsdauer sehr lange sein kann und die Kosten erheblich höher liegen, als bei den Revisionoperationen aufgrund aseptischer Lockerungen. Es besteht daher ein dringendes Bedürfnis, den Infektionen prophylaktisch und therapeutisch begegnen zu können.

Nach einer auf Buchholz zurückgehenden Idee ist es bekannt, dem Knochenzement das Antibiotikum Gentamicin zuzusetzen, um sowohl prophylaktisch die Entstehung tiefer Infektionen zu verhüten, als auch bei Revisionsoperationen infizierter Prothesen unter Verwendung eines solchen antibiotikumhaltigen Zements die Sanierung der infizierten Gelenke zu erzielen.

Seit über 20 Jahren ist ein Gentamicin-haltiger Knochenzement auf Basis von Polymethylmethacrylat (Refobacin® Palacos®R) mit gutem Erfolg in klinischer Anwendung. Im

Laufe dieser Zeit haben zahlreiche experimentelle, pharmakokinetische und klinische Untersuchungen die Wirksamkeit dieses Gentamicin-PMMA-Zements bewiesen (u. a. Malchau, H. et al. s. o.). Die Anwendung des Gentamicin-haltigen Zements als vorbeugende Maßnahme gegen tiefe Infektionen erwies sich dabei hocheffektiv, mit einer signifikanten Senkung der Infektionsfrequenz.

Aufgrund zahlreicher Untersuchungen erscheint Gentamicin aus bakteriologischer und chemisch-physikalischer Sicht als besonders günstig für die Kombination mit einem PMMA-Knochenzement: Gentamicin besitzt eine vergleichsweise breites antibakterielles Wirkungsspektrum, ist ausreichend hitzestabil und wird aus der Zementmatrix in ausreichenden Mengen freigesetzt.

Trotzdem hat das bekannte Knochenzement-Gentamicin-Gemisch auch wesentliche Nachteile. Zunächst handelt es sich bei diesem Produkt, wie es in der Klinik zur Anwendung kommt, um eine starre Kombination des Polymerpulvers mit nur einem Antibiotikum, eben Gentamicin, in nur einer Dosierung, nämlich 1,25 Gew.-% bezogen auf das Polymerpulver. Bei der praktischen Anwendung hat sich nun gezeigt, daß diese Dosierung oft nicht ausreicht, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Dies betrifft nicht nur die prophylaktische Anwendung, sondern insbesondere auch die Anwendung des Produkts bei Revisionsoperationen. Hierbei handelt es sich meistens um lang bestehende Krankheitsprozesse, teilweise mit mehreren Vorbehandlungen, und um Infektionen, die auf den Ersteingriff zurückgehen. D. h., die hauptsächliche Infektionsursache sind Keime (oft auch resistente Klinikkeime), die während der Operation, also während des Einsetzens der Endoprothese in die Operationswunde gelangen und sich auf den Metall- und Kunststoffteilen des Prothesen ansiedeln. Dabei konnte gezeigt werden, daß die Empfindlichkeit solcher Keime, nachdem sie die Implantate besiedelt haben, gegenüber verschiedenen Antibiotika um ein Vielfaches geringer ist als die der gleichen Keime in der Ursprungspopulation in Suspension.

Ein zweiter Nachteil dieses Gentamicin-haltigen Zements liegt darin, daß einerseits die Gentamicin-Resistenz der ätiologisch verantwortlichen Erreger, zumindest in vielen Kliniken, zugenommen hat. Andererseits hat sich im Laufe der letzten Jahre eine Verschiebung im Erregerspektrum der artiger Infektionserkrankungen hin zu koagulase negativen Staphylokokken ergeben, die klinisch immer größere Bedeutung erlangen, weil sie in der Mehrzahl multiresistent und in diesem Sinne auch Gentamicin-resistent sind, also nicht mehr im Wirkungsspektrum des Gentamicins liegen. Hinzu kommt, daß auch vermehrt Anaerobier, vor allem anaerobe Kokken, bei Infektionen von Hüftendoprothesen nachgewiesen werden, also Keime, die ebenfalls gegenüber Gentamicin weniger empfindlich bzw. weitgehend resistent sind.

In Anbetracht der Schwere des Krankheitsbildes einer tiefen Infektion, des hohen Gesundheitsrisikos für den Patienten und der besonderen volkswirtschaftlichen Bedeutung dieser Erkrankung, besteht ein dringendes Bedürfnis, sowohl das Antibiotikum bei Bedarf höher dosieren zu können, als auch für die gezielte Bekämpfung der Erreger entsprechend dem ermittelten Antibiogramm und ihrer Antibiotikum-Empfindlichkeit andere Antibiotika als das Gentamicin, die spezifisch wirksamer sind, einsetzen zu können. Das heißt, die Anwendung eines Gentamicin-haltigen Zements, insbesondere in Form einer vorgegebenen, nicht variablen, starren Wirkstoffkonzentration, wird unter den heutigen klinischen Bedingungen den tatsächlichen chemotherapeutischen Erfordernissen nicht mehr gerecht. Der schwerwiegende Nachteil eines handelsüblichen Gentamicin-haltigen Knochenzements liegt darin, daß den sich ständig wandelnden individuellen Problemen in verschiedenen

Kliniken und bei einzelnen Patienten mit einem solchen Produkt nicht entsprochen werden kann. Hieraus können sich schwerwiegende therapeutische Nachteile ergeben.

Ein weiterer, schwerwiegender Nachteil der auf dem Markt befindlichen Zemente betrifft die fehlende physikalische Anpassung der Zemente an die individuellen Erfordernisse bei unterschiedlichen Krankheitsbildern verschiedener Patienten.

So steht bei der Entwicklung neuer Zemente oder moderner Applikationssysteme stets nur die Erzielung ausreichend guter mechanischer Kenngrößen für den Zement selbst im Vordergrund. Diese Werte werden zum Beweis einer genügend langen Überlebenszeit der Prothesen herangezogen. Hierbei werden aber weder die verschiedenen Prothesenmaterialien und deren Elastizitätsmodule oder die zur Anwendung kommenden Prothesenformen berücksichtigt, noch werden solche Zemente in ihren mechanischen Eigenschaften den unterschiedlichen Knochenqualitäten und Implantations-Gegebenheiten bei verschiedenen Patienten angepaßt bzw. gerecht.

Bis heute ist kein Knochenzement bekannt, der z. B. an alters- oder krankheitsbedingte Veränderungen der Knochenstruktur (-dichte) besonders angepaßt ist und es dem Operateur ermöglichen würde, individuell und nach Lage des spezifischen Patientenbefundes, unmittelbar vor seiner Anwendung einen entsprechend geeigneten Zement selbst auszuwählen bzw. durch die Komposition der Implantatmasse unter Verwendung hierfür besonders geeigneter Bausteine selbst zusammenzustellen. Ein solcher Zement sollte erfundungsgemäß besondere variable Eigenschaften, z. B. im Hinblick auf die Verarbeitungsmöglichkeiten (geringe, hohe Viskosität), oder die Elastizität (Anpassung der Elastizität des Zements an die Implantatkomponenten), oder die Röntgendiftiche (Anpassung an die Knochendichte des Patienten), oder die physiologische Organstruktur des Patienten (normaler Knochen, osteoporotischer Knochen, Knochenstruktur beim rheumatischen Formenkreis) besitzen.

Derartige Adaptionen eines Zements, sowohl in bezug auf den Zusatz pharmazeutischer Wirkstoffe als auch im Hinblick auf mechanische Qualitäten sind aber dringend notwendig, weil nur auf diese Weise die derzeit übliche therapeutische Praxis entscheidend verbessert werden kann und es möglich ist, optimale klinisch-therapeutische Behandlungserfolge sicherzustellen.

Die geschilderten Nachteile der heute handelsüblichen Knochenzemente beruhen also auf der Tatsache, daß diese Zemente, die untereinander sowohl in ihrer chemischen Zusammensetzung als auch in ihren physikalischen Eigenschaften sehr ähnlich sind, zwar bei einem Teil der Patienten mit deren pathologischen Gegebenheiten und therapeutischen Erfordernissen konvergieren, bei einem Großteil von Patienten aber deren spezifische therapeutische Anforderungen nicht erfüllen können. So ist es beispielsweise einleuchtend, daß ein bestimmter Zement zwar bei normalen Knochenverhältnissen, wie sie etwa bei Patienten im jüngeren und mittleren Lebensalter überwiegend bestehen, eine bestimmte Prothese mit Erfolg verankern kann, daß dieser Zement aber bei osteolytischen Prozessen, eburnisierten oder osteoporotischen Knochen nicht gleichermaßen wirksam sein kann, weil sich hier die mechanischen Verhältnisse des Knochenlagers wesentlich von denen "normalen" Knochens unterscheiden.

Ebenso klar ist es, daß ein Gentamicin-haltiger Zement zwar bei Knocheninfektionen mit Gentamicin-empfindlichen Keimen mit großer Wahrscheinlichkeit zu einer Sanierung der Infektion führen wird, daß aber in all den Fällen, in denen Gentamicin-resistente Keime für die Infektion verantwortlich sind, dieser Zement versagen muß. Das heißt, Ze-

mente mit vorgegebener physikalischer Potenz und mit einer starren Antibiotikumbeschickung machen einen therapeutisch gezielten Einsatz – je nach individuellen Voraussetzungen – unmöglich. Andererseits würde ein Zement, der in

seinen physikalischen Eigenschaften und/oder seiner Kombination mit pharmazeutischen Wirkstoffen variabel zu gestalten wäre, die vielfältigen therapeutischen Probleme, die sich aus dem individuell so unterschiedlichen und vielschichtigen Patientengut ergeben, sicher zu lösen im Stande sein.

So ist es die Aufgabe der nachstehend beschriebenen Erfindung, das Manko eines statischen Systems zu beheben und eine individuelle Patientenversorgung zu ermöglichen. Die Erfindung soll dabei die individuelle Anwendung verschiedener pharmazeutischer Wirkstoffe, insbesondere Antibiotika, in unterschiedlicher Dosierung und/oder Kombination mittels eines gegebenen Implantationsmaterials möglich machen, dabei die Anwendung selbst vereinfachen und verbessern und die Anwendung so gestalten, daß das fertig gemischte Implantationsmaterial den hohen klinischen und pharmazeutischen Anforderungen bezüglich Sterilität, homogener Verteilung der Wirkstoffe, deren standardisierte und reproduzierbarer, protrahierter Freisetzung und dem weitestgehenden Erhalt der Anmischcharakteristik und der mechanischen Eigenschaften des Materials gerecht wird.

Darüber hinaus soll das Implantationsmaterial von Fall zu Fall und je nach klinisch-therapeutischen Erfordernissen, so gestaltet werden können, daß unter Berücksichtigung individueller Patientenparameter beispielsweise der Röntgenkontrast, die Elastizität oder die Viskosität des Implantationsmaterials vom Operateur frei wählbar sind.

Erfundungsgemäß wird diese Aufgabe durch unterschiedliche, pulverförmige oder fein granulierte Implantatbausteine als variable Zusätze für ein mit pulverförmigen oder fein granulierten Ausgangsstoffen hergestelltes Implantationsmaterial gelöst, wobei die Implantatbausteine wenigstens einen pulverförmigen oder fein granulierten Wirkstoff oder Zuschlagsstoff in höherer Dosierung als der gewünschten Anwendungskonzentration enthalten und in der chemischen Zusammensetzung dem Implantationsmaterial, dem sie zugemischt werden, gleichen, oder aus Komponenten bestehen, die sich von diesem im Hinblick auf ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften unterscheiden.

Dem anwendenden Operateur wird damit die Möglichkeit gegeben, entsprechend der gegebenen Operationsbedingungen und nach den individuellen Erfordernissen des zu behandelnden Patienten, selbst und in eigener Entscheidung, unmittelbar vor der Anwendung, variabel zwei oder mehrere verschiedene Implantat-Bausteine in Form eines Baukastensystems zu einem Implantationsmaterial zusammenzustellen.

Das gesamte System von Implantat-Bausteinen umfaßt dabei zweckmäßig die nachstehend noch im einzelnen beschriebenen Implantat-Bausteine mit einem ersten Implantat-Grundbaustein und weiteren, d. h. zweiten, dritten etc. Implantat-Bausteinen, die abhängig vom jeweiligen Anwendungsfall einzeln oder in Kombination mit dem ersten Grundbaustein zum Implantationsmaterial aufbereitet werden.

Der erste Implantat-Grundbaustein (1.) besteht aus einem geeigneten Kunststoff, der vorzugsweise aus Polyacrylat und/oder Polymethacrylat und/oder Kopolymerisaten besteht. Vorzugsweise ist das Implantationsmaterial ein Knochenzement. Die bekannten Knochenzemente werden so zubereitet, daß etwa zwci Teile eines feinteiligen, einen Polymerisationskatalysator (z. B. Dibenzoylperoxid) enthaltenden Präpolymerisates, insbesondere Polymethylacrylat oder eines Mischpolymerisates aus Methylacrylat und Methyl-

methacrylat, mit einem Teil des flüssigen Monomers, z. B. Acrylsäure oder Methacrylsäuremethylester oder deren Gemische, das einen Beschleuniger (z. B. Dimethyl-p-toluidin) enthält, zu einer formbaren Masse gemischt werden, die in den Körper implantiert wird und dort aushärtet. Solche Knochenzemente sind z. B. unter den Markennamen Palacos®, Sulfix 60®, CMW Bone Cement®, etc. im Handel.

Der erste Implantat-Baustein gemäß einem üblichen Knochenzement steht in verschiedenen Mengen entsprechend den weiteren Bausteinen zur Verfügung, wobei nach dem Mischen eines oder mehrerer verschiedener Implantat-Bausteine mit dem Grundbaustein Pulvermengen entstehen, die vorzugsweise insgesamt etwa 20, 40, 60 oder 80 g betragen. Der erste Implantat-Baustein kann dabei bereits eine gewisse Menge an Zuschlagstoffen, wie beispielsweise Röntgenkontrastmittel als Grundstock aufweisen. Ebenso kann er bereits eine Basismenge an pharmazeutischem Wirkstoff, beispielsweise für die Grundprophylaxe, enthalten. Für die Implantation einer Hüftgelenks-Totalendoprothese kann dabei beispielsweise eine Mengenvariation, entsprechend dem Anwendungsziel, für die alleinige Prothesenversorgung oder die Implantation von Schaft und Pfanne, oder, für den Fall einer Revisionsoperation, als Menge des Implantat-Grundbausteins bereitgestellt werden.

Ein zweiter Implantat-Baustein (2.) besteht aus der Matrix des ersten Implantat-Bausteins oder eines beliebigen Implantationsmaterials und einem Röntgenkontrastmittel, welches auf die Patientensituation angepaßt ist. Bei osteoporotischen Knochen (besonders bei älteren weiblichen Patienten) liegt dabei beispielsweise ein schwaches Röntgenkontrastmittel, oder ein Röntgenkontrastmittel in reduzierter Menge, vor. Bei der Behandlung von jungen, vitalen Patienten mit normaler Knochendichte, etwa bei einem (Schenkelhals-)Bruch nach einer Sportverletzung, wird ein starkes Kontrastmittel oder ein solches in hoher Konzentration vorgelegt. Dadurch wird erreicht, daß der Knochenzement in jedem Fall im Röntgenbild sichtbar ist, jedoch durch eine spezifische Anpassung an die gegebene Knochensituation der Heilungsverlauf bei der Röntgenüberwachung nicht überschattet wird. In einer weiteren Variationsmöglichkeit wird eine Spezifikation der Härte des Röntgenkontrastmittels bereitgestellt. So kommt beispielsweise in einem Fall ein weiches, sehr rundes Korn mit niedriger Korngrößenverteilung, welches besonders für die Verwendung weicher Titanprothesen geeignet ist, zur Anwendung, in einem anderen Fall ein härteres Korn mit abgerundeten Ecken, welches eher für die Kobalt-Chrom-Molybdän-Prothesen geeignet ist. Aber auch eine Variation, bei der beispielsweise flüssige Röntgenkontrastmittel, feine Metallpulver, vorzugsweise Tantal-Kugeln oder bioaktive Substanzen, wie beispielsweise Hydroxylapatit, ist denkbar.

Ein dritter Implantat-Baustein (3.) besteht aus der Matrix des ersten Implantat-Bausteins oder eines beliebigen Implantationsmaterials und einem oder mehreren pharmazeutischen Wirkstoffen.

In bevorzugter Ausführungsform der Erfindung ist vorgesehen, daß der oder die Wirkstoffe, bzw. Zuschlagstoffe in höherer, mindestens doppelter Konzentration verglichen mit der gewünschten Anwendungskonzentration enthalten ist/sind, weiter in mindestens 30% höherer Konzentration.

Bei dem dritten Implantatbaustein werden pharmazeutische Wirkstoffe, vorzugsweise Antibiotika, wie z. B. Gentamicin, Clindamycin, Erythromycin, Vancomycin, Teichoplanin oder allgemein Aminoglycoside, Cephalosporine, Penicilline, Gyrasehemmer, Rifampicin oder andrc, Zytostatika, Entzündungshemmer oder ähnliche oder sogenannte Wachstumsfaktoren bzw. -regulatoren in einer deutlich höheren Dosierung als sie der endgültigen klinischen Anwen-

dungskonzentration entspricht, vorzugsweise mit wenigstens einem trockenen pulverförmigen oder fein granulierten Grundstoff, beispielsweise dem des ersten Implantat-Grundbausteins 1. oder eines anderen Implantationsmaterials gemischt. Dies kann das Polymerpulver eines Knochenzements auf Basis von Polyacrylaten und/oder Polymethacrylaten sein.

Ein Vorteil der Erfindung ist, daß durch die Anwendung des erfundungsgemäßen Implantationsbausteins 3. die Wirkstoffmenge, beispielsweise von Antibiotika, im fertigen Implantationsmaterial beliebig und der klinischen Situation entsprechend zu wählen ist, sowie auch individuell das nach den jeweiligen bakteriologischen Voruntersuchungen, beispielsweise dem Antibiogramm, als am geeignetsten ermittelte Antibiotikum ausgewählt oder auch eine Kombination von zweien oder mehreren Antibiotika eingesetzt werden kann. Dabei kommt den Antibiotikumkombinationen, bei der Verwendung von Implantat-Baustinen, die gemäß dem Implantat-Baustein 3. aufgebaut sind, nach dieser Erfindung große klinische Bedeutung zu. Einerseits ist es möglich, ein Antibiotikum oder mehrere Antibiotika in Form ihrer individuellen Bausteine mit einem Implantationsmaterial-Ausgangsstoff, beispielsweise dem ersten Implantat-Baustein oder einem beliebigen anderen Implantationsmaterial oder einem Knochenzement, in geeigneter Menge zu mischen.

Andererseits ist es entsprechend der Erfindung besonders vorteilhaft, zwei oder mehr Antibiotika in einem Implantat-Baustein zusammenzuführen und zu kombinieren. Hierbei besteht darüber hinaus der Vorteil, Antibiotika für eine Kombination auszuwählen, die hinsichtlich ihrer antibakteriellen Aktivitäten eine synergistische Wirkungssteigerung bewirken. Schließlich wird die Gefahr einer Entstehung resisternter Klinikkeime durch die Variation des Antibiotikums gemindert. Eine weitere erfundungsgemäße Möglichkeit besteht darin, Variationen mit schwerlöslichen Substanzen, die eine verzögerte Freisetzung aus der Zementmatrix aufweisen und einen längeren Wirkungszeitraum haben, bis hin zu leicht löslichen Komponenten, mit raschem Wirkungseintritt und hohen, sofort verfügbaren Wirkstoffspiegeln zu verwenden.

Neben den Antibiotika können als Wirkstoffe auch andere pharmazeutische Wirkstoffe oder Zuschlagstoffe eingesetzt werden. Hierdurch ergeben sich verschiedene therapeutische und prophylaktische Anwendungsmöglichkeiten für die Erfindung.

Ein vierter Implantat-Baustein (4.) besteht aus einer Variation von Polymerbestandteilen, durch welche der Elastizitätsmodul des als Knochenzement dienenden Endprodukts, beispielsweise nach Mischen mit dem ersten Implantat-Baustein, beeinflußt werden kann. Dadurch wird es möglich, die Flexibilität des Knochenzements an die Flexibilität des Knochens weitestgehend anzupassen.

Ein fünfter Implantat-Baustein (5.) besteht aus einer Variation von Polymerbestandteilen, die sich in ihrem Anquellverhalten spezifisch unterscheiden und beispielsweise mit dem Implantat-Baustein 1. oder einem anderen Implantationsmaterial gemischt werden können. Durch entsprechende Mischungsverhältnisse ist es dabei möglich, Knochenzemente mit unterschiedlicher Viskosität zu erzielen.

So kann z. B. die Palette der verfügbaren Zemente vom niedrig viskosen Zement über eine mittlere Viskosität bis hin zum hochviskosen Zement bereitgestellt werden. Damit ist es möglich, von Fall zu Fall und patientenabhängig die optimale Viskositätsstufe für den anzuwendenden Zement durch den Operateur selbst einzustellen.

Weiterhin kann durch eine derartige Variation die Aushärtzeit des Zements verändert werden. Damit läßt sich gleichzeitig auch die Verarbeitungszeit bzw. -breite des Zements

verändern und der jeweiligen Operations- bzw. Patientensituation gezielt anpassen.

Ein sechster Implantat-Baustein (6.) besteht aus dem für die Anmischung der verschiedenen Gemische der Implantat-Bausteine und für die Polymerisation benötigten Monomer, dem gewisse Mengen an Startersubstanzen und Stabilisatoren zugegeben sind. Die benötigten Monomer Mengen richten sich dabei nach den letztendlich zusammenaddierten Gesamt Mengen, bestehend aus den verschiedenen Bausteinen und betragen bei einem üblichen Mischungsverhältnis von 2 : 1 beispielsweise für Polymerpulvermengen von 20, 40, 60 oder 80 g jeweils 10, 20, 30 oder 40 ml.

Es hat sich gezeigt, daß die verschiedenen Einzelbausteine zwar unmittelbar und von Hand miteinander gemischt werden können, daß eine solche Mischart aber insbesondere bezüglich Homogenität und Stabilität erhebliche Nachteile aufweisen kann und deshalb nicht angewandt werden sollte.

Durch eine einfache Mischung der benötigten Komponenten für die Zubereitung der verschiedenen Bausteine von Hand, z. B. unter OP-Bedingungen oder in der Apotheke, können die hohen Qualitätsanforderungen, die an ein Implantationsmaterial gestellt werden müssen, nicht erfüllt werden. Häufig liegen die pharmazeutischen Wirkstoffe oder Zuschlagstoffe auch in Aufbereitungen vor, die sich mit den Implantatmaterial-Ausgangsstoffen der Bausteine nicht hinreichend homogen mischen lassen. Das manuelle Mischen von Implantationsmaterial und Wirk- bzw. Zuschlagstoffen ist daher sogar als gefährlich abzulehnen.

Vorteilhaft ist dagegen, wenn in den Bausteinen 2. bis 5. beispielsweise ein Anteil des Implantat-Bausteins 1. oder eines anderen Implantationsmaterials enthalten ist. Dies bewirkt eine wesentliche Erleichterung der Vermischung, so daß selbst bei Anwendung kurzer Mischzeiten eine homogene Verteilung aller Komponenten untereinander erreicht wird.

Wie die Praxis zeigt, ist es beispielsweise nicht möglich, von Hand – selbst bei Verwendung von Mörser und Pistill – homogene Wirkstoffvermischungen mit dem Polymerpulver von Knochenzementen zu erzielen. Dies gelingt insbesondere dann nicht, wenn die Wirkstoffe in grob kristalliner, stark poröser oder lyophilisierter Form vorliegen, klumpige Konglomerate bilden, wie dies beispielsweise bei hygroskopischen Substanzen der Fall ist, oder harte, scharfkantige Partikel unterschiedlicher Größe enthalten.

Mischungen dieser Art weisen Inhomogenitäten und Fehlstellungen in der ausgehärteten Zementmatrix auf und beeinträchtigen dadurch die mechanische Festigkeit des Implantationsmaterials erheblich. Weiterhin kann bei derartigen Handmischungen die Sterilität nicht in jedem Falle gewährleistet werden.

Bei den Implantat-Bausteinen 2. bis 5. ist es deshalb erfundungsgemäß vorgesehen, daß die pulvelförmigen oder fein granulierten Bestandteile vorzugsweise zusammen mit einem bestimmten Anteil der Substanz des Implantat-Bausteins 1. oder eines anderen geeigneten Implantationsmaterials, mit Hilfe eines geeigneten mechanischen Mischgerätes innig vermischt werden, wodurch der oder die Wirkstoff(e) homogen in den Bausteinen verteilt wird bzw. verteilt werden. Als Mischgerät kann vorzugsweise eine Taugelmühle, ein Zwangsmischer oder hierunter bevorzugt ein Wirbelschichtmischer oder Pflugscharmischer verwendet werden. Diese Geräte sind an sich bekannt. Der Mischvorgang kann in an sich bekannter Weise durchgeführt werden und braucht daher hier nicht näher erläutert werden. Es ist jedoch notwendig, die Mischungen vorzugsweise unter Reinraumbedingungen durchzuführen.

Erfundungsgemäß ist es also vorgesehen, daß die Bausteine 2. bis 5. in der Weise zur Herstellung eines Implan-

tionsmaterials verwendet werden, daß sie in wenigstens einem pulvelförmigen oder fein granulierten Grundstoff des Implantat-Bausteins 1., oder einem anderen geeigneten Implantationsmaterial, vor dessen weiterer Verarbeitung zu einem gebrauchsfertigen Implantationsmaterial in der für die gewünschte Dosierung der Wirkstoffe erforderlichen Menge eingemischt werden, also beispielsweise in ein wirkstofffreies oder wirkstoffhaltiges Knochenzementpulver auf Polymethylacrylat- oder Polymethylacrylat-Basis.

10 Dabei hat sich überraschenderweise gezeigt, daß die homogene Vermischung der erfundungsgemäßen Implantat-Bausteine 2. bis 5. beispielsweise mit dem Implantat-Grundstoff des Implantat-Bausteins 1. auf sehr einfache Weise sogar bei üblicher, weniger intensiver Mischung von Hand 15 ohne besondere Hilfsmittel möglich ist, ohne daß die Qualität des Gesamtmaterials durch Konzentrationsgradienten beeinträchtigt würde. Auch die mechanische Mischung in einem Zementmischsystem ist möglich. Schließlich führt auch die Mischung in einem vorgepackten System oder vorzugsweise in einem Vakuum-Anmischsystem ohne weiteres zu einem einwandfreien, völlig homogenen Mischergebnis, wobei vor dem eigentlichen Mischvorgang zu dem vorgelegten Monomer die entsprechende Menge Polymerpulver des Implantat-Bausteins 1. und/oder die Implantat-Bausteine 1., 2., 3., 4. oder 5., oder eine Mischung aus verschiedenen Komponenten der Bausteine 1.-5. zugegeben wird.

Die abschließende Vermischung der Komponenten für das gebrauchsfertige Implantationsmaterial kann in einer abgeschlossenen, besonders dafür eingerichteten Gebrauchseinheit, beispielsweise einem sterilen Ein- oder Mehrkammersystem, oder einem entsprechenden Glas- oder Metallbehälter bei Atmosphärendruck oder verminderter Atmosphärendruck erfolgen. Der Anteil eines oder mehrerer Bausteine der Komponenten 1. bis 5. im Implantat-Baustein 35 1., der bereits in dem Mischsystem vorgelegt sein kann, beträgt dabei vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, weiter vorzugsweise 10 bis 50 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht des Implantationsmaterials.

Unter Verwendung der erfundungsgemäßen Implantat-Bausteine 2 bis 5 eingemischte Knochenzemente werden in analoger Weise so hergestellt, daß eine oder mehrere Komponenten der Bausteine 2. bis 5. mit einem entsprechenden beliebigen Knochenzementpulver gemischt wird bzw. werden. Für die Fertigstellung des Zements wird ein 45 solches Polymerpulvergemisch im Verhältnis 2 : 1 mit flüssigem Monomer gemischt.

Die Implantat-Bausteine können nach ihrer Herstellung sterilisiert werden. Es hat sich bei der Prüfung der verschiedenen Einzelbausteine gezeigt, daß nicht jedes Sterilisationsverfahren auf alle Bausteine angewendet werden kann. Dabei ist es jedoch durch den komponentalen Aufbau möglich, unterschiedliche Methoden der Sterilisation anzuwenden, wobei eine Auswahl aus verschiedenen Möglichkeiten, wie beispielsweise Ethylenoxidbegasung, Gammastrahlensterilisation, Betastrahlensterilisation, um nur die gebräuchlichsten zu nennen, erfolgen kann.

Die Herstellung von Knochenzementen unter Verwendung der erfundungsgemäß hergestellten Implantat-Bausteine ermöglicht eine der klinischen Situation angepaßte, 60 im Hinblick auf Wirkstoffauswahl und -dosierung individuelle Beschickung von Knochenzementen und anderen Implantationsmaterialien mit pharmazeutischen Wirkstoffen, vorzugsweise Antibiotika oder Zuschlagstoffen, wobei gleichzeitig das auf diese Weise hergestellte, individuelle Implantationsmaterial die Forderung nach Wahrung der Sterilität und der spezifischen Anmischcharakteristik, homogener Wirkstoffverteilung, optimaler und standardisierter Freisetzung des Wirkstoffs aus der ausgehärteten Matrix und Er-

halt der mechanische Eigenschaften erfüllt. Damit steht eine neuartige, sehr wertvolle und vorteilhafte Möglichkeit der Wirkstoffdotierung für die Herstellung wirkstoffhaltiger Implantate, insbesondere Knochenzementie, zur Verfügung.

Im folgenden wird die Erfindung anhand einiger Beispiele noch näher verdeutlicht.

#### Beispiel 1 - für Implantat-Baustein 2

10 kg eines beliebigen, feinteiligen Knochenzementpolymerpulvers werden in einem Pfugscharmischer mit 3 kg Zirkondioxid oder Bariumsulfat bis zur homogenen Verteilung des Röntgenkontrastmittels im Zementpulver gemischt. Das Mischen kann auch mit jedem anderen Mischer vorgenommen werden.

#### Beispiel 2 - für Implantat-Baustein 2

Es wird analog Beispiel 1 gearbeitet, wobei jedoch 10 kg Polymerpulver und 1 kg Zirkondioxid oder Bariumsulfat eingesetzt werden.

#### Beispiel 3 - für Implantat-Baustein 2

Es wird analog Beispiel 1 gearbeitet, wobei jedoch 10 kg Polymerpulver und 1 kg eines feinen Tantalpulvers oder eines anderen Metallpulvers eingesetzt werden.

#### Beispiel 4 - für Implantat-Baustein 2

Es wird analog Beispiel 1 gearbeitet, wobei jedoch 10 kg Polymerpulver und 3 kg eines feinen Hydroxylapatitpulvers eingesetzt werden.

#### Beispiel 5 - für Implantat-Baustein 2

Es wird analog Beispiel 1 gearbeitet, wobei jedoch 10 kg Polymerpulver und 5 kg eines feinen Hydroxylapatitpulvers eingesetzt werden.

#### Beispiel 6 - für Implantat-Baustein 3

Es wird analog Beispiel 1 gearbeitet, wobei jedoch 10 kg Polymerpulver und 1 kg Gentamicin eingesetzt werden.

#### Beispiel 7 - für Implantat-Baustein 3

Es wird analog Beispiel 1 gearbeitet, wobei jedoch 10 kg Polymerpulver und 500 g Gentamicin eingesetzt werden.

#### Beispiel 8 - für Implantat-Baustein 3

Es wird analog Beispiel 1 gearbeitet, wobei jedoch 10 kg Polymerpulver und 2 kg Gentamicin eingesetzt werden.

#### Beispiel 9 - für Implantat-Baustein 3

Es wird analog Beispiel 1 gearbeitet, wobei jedoch 10 kg Polymerpulver und 1 kg Clindamycin eingesetzt werden.

#### Beispiel 10 - für Implantat-Baustein 3

Es wird analog Beispiel 1 gearbeitet, wobei jedoch 10 kg Polymerpulver und 500 g Methotrexat eingesetzt werden.

#### Beispiel 11 - für Implantat-Baustein 3

Es wird analog Beispiel 1 gearbeitet, wobei jedoch 10 kg

Polymerpulver und 2 kg Ampicillin oder Teichoplanin oder Vancomycin oder andere Antibiotika eingesetzt werden.

#### Beispiel 13 - für Implantat-Baustein 4

Es wird analog Beispiel 1 gearbeitet, wobei jedoch 10 kg Polymerpulver und 3 kg eines anderen Polymerpulvers, dessen Kopolymer ein hohes Molekulargewicht und einen deutlich höheren Elastizitätsmodul besitzt, eingesetzt werden.

#### Beispiel 14 - für Implantat-Baustein 4

Es wird analog Beispiel 1 gearbeitet, wobei jedoch 10 kg Polymerpulver und 5 kg eines anderen Polymerpulvers, dessen Kopolymer ein hohes Molekulargewicht und einen deutlich höheren Elastizitätsmodul besitzt, eingesetzt werden.

#### Beispiel 15 - für Implantat-Baustein 5

Es wird analog Beispiel 1 gearbeitet, wobei jedoch 10 kg Polymerpulver mit 5 kg eines anderen Polymerpulvers, dessen Kopolymer ein schnelles Anquellverhalten und eine geringe Viskosität besitzt, eingesetzt werden.

#### Beispiel 16 - für Implantat-Baustein 5

Es wird analog Beispiel 1 gearbeitet, wobei jedoch 10 kg Polymerpulver mit 5 kg eines anderen Polymerpulvers, dessen Kopolymer ein langsames Anquellverhalten und eine hohe Viskosität besitzt, eingesetzt werden.

#### Beispiel 17 - für die Verwendung eines Implantat-Bausteins in einem Knochenzement

Ein Implantat-Baustein nach einem der Beispiele 1-16 wird durch Begasung oder Bestrahlung sterilisiert und mit einem wirkstofffreien oder wirkstoff- oder zuschlagstoffhaltigen sterilen Knochenzementpolymerpulver, wie es für die Herstellung der Implantat-Bausteine verwendet wird, oder

40 einem beliebigen Knochenzementpulver, im Verhältnis 1+3, 2+2 oder 3+1 Teilen gemischt. Diese Mischung erfolgt in einem dafür geeigneten Anmischsystem, in dem das Knochenzementpolymerpulver vorgelegt ist, vorzugsweise unter verringertem Atmosphärendruck, unmittelbar vor der Anwendung für die Fertigstellung des Zements wird das Polymerpulvergemisch in einem Verhältnis von etwa 40 g Feststoff zu 20 ml flüssigem Monomer gemischt.

Weitere Beispiele lassen sich für den Fachmann aus der vorangegangenen Beschreibung ableiten.

#### Patentansprüche

1. Wirkstoffhaltiger Implantat-Baustein als Zusatz für ein mit pulverförmigen oder fein granulierten Ausgangsstoffen und/oder Wirk- und Zuschlagstoffen hergestelltes Implantationsmaterial, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Baustein pulverförmig oder fein granuliert ist und wenigstens einen pulverförmigen oder fein granulierten Wirkstoff oder Zuschlagstoff in höherer Dosierung als der gewünschte Anwendungskonzentration enthält.

2. Wirkstoffhaltiger Implantat-Baustein nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Baustein an wenigstens einem pulverförmigen oder fein granulierten Ausgangsstoff für das Implantationsmaterial, vorzugsweise Polyacrylat und/oder Polymethacrylat, und wenigstens einem pulverförmigen oder fein granulierten Wirkstoff oder Zuschlagstoff in höherer Dosie-

rung als der für diesen Wirk- oder Zuschlagstoff gewünschten Anwendungskonzentration besteht.

3. Wirkstoffhaltiger Implantat-Baustein nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Implantationsmaterial ein Knochenzement ist und daß der Grundstoff für das Implantationsmaterial feinteiliges, einen Polymerisationskatalysator enthaltendes Polyacrylat und/oder Polymethacrylat ist. 5

4. Wirkstoffhaltiger Implantat-Baustein nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der oder die Wirkstoff(e) in mindestens doppelter Konzentration verglichen mit der gewünschten Anwendungskonzentration enthalten ist/sind. 10

5. Wirkstoffhaltiger Implantat-Baustein nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der oder die Wirkstoff(e) in mindestens 30% höherer Konzentration als der gewünschten Anwendungskonzentration enthalten ist/sind. 15

6. Wirkstoffhaltiger Implantat-Baustein nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens ein Wirkstoff ein Chemotherapeutikum, vorzugsweise ein Antibiotikum, ist. 20

7. Wirkstoffhaltiger Implantat-Baustein nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Antibiotikum ausgewählt ist aus der Gruppe Aminoglycosidan- 25 tibiotika,  $\beta$ -Lactamantibiotika, Clindamycin, Vancomycin, Teichoplanin, Rifampicin.

8. Wirkstoffhaltiger Implantat-Baustein nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß als Chemotherapeutikum Methotrexat enthalten ist. 30

9. Wirkstoffhaltiger Implantat-Baustein nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß zwei oder mehr Wirkstoffe enthalten sind. 35

10. Wirkstoffhaltiger Implantat-Baustein nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß weitere Zuschlag- oder Hilfsstoffe in geringen Mengen enthalten sind. 40

11. Wirkstoffhaltiger Implantat-Baustein nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Korngrößen der Bestandteile des Implantat-Bau- 45 steins im Bereich derselben Größenordnung liegen.

12. Wirkstoffhaltiger oder wirkstofffreier Implantat-Baustein nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Zuschlagstoff ein Röntgenkontrastmittel enthalten ist. 50

13. Wirkstoffhaltiger oder wirkstofffreier Implantat-Baustein nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß als Röntgenkontrastmittel Bariumsulfat, Zirkondioxid, Hydroxylapatit, Tantal oder andere Metalle in Form eines feinen Pulvers oder Granulats enthalten ist bzw. sind. 55

14. Wirkstoffhaltiger oder wirkstofffreier Implantat-Baustein nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Zuschlagstoff ein Polyacrylat und/oder Polymethacrylat ist, das einen deutlich höheren oder niedrigen Elastizitätsmodul besitzt, als das Implantationsma- 60 terial, dem der Implantat-Baustein zugesetzt wird.

15. Wirkstoffhaltiger oder wirkstofffreier Implantat-Baustein nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Zuschlagstoff ein Polyacrylat und/oder Polymethacrylat ist, das sich im Anquellverhalten und der Viskosität deutlich von dem Implantationsmaterial unterscheidet, dem der Implantat-Baustein zugesetzt wird, wobei die Viskosität deutlich höher oder niedriger ist, als die des Implantationsmaterials. 65

16. Verfahren und Herstellung eines Implantat-Bau- steins nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die vorgesehenen pulverförmigen

oder fein granulierten Bestandteile mit Hilfe eines geeigneten mechanischen Mischgeräts innig vermischt werden.

17. Verfahren zur Herstellung eines Implantat-Bau- steins nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß als Mischgerät eine Taumelmühle, ein Zwangsmischer oder vorzugsweise ein Wirbelschichtmischer verwendet wird.

18. Verfahren des Implantat-Bausteins nach einem der Ansprüche 1 bis 15 zur Herstellung eines Implantationsmaterials, dadurch gekennzeichnet, daß der oder die Implantat-Baustein(e) in wenigstens einem pulverförmigen oder fein granulierten Ausgangsstoff des Implantationsmaterials, vor dessen weiterer Verarbeitung zu einem gebrauchsfertigen Implantationsmaterial, in der für die gewünschte Dosierung der Wirkstoff- oder Zuschlagstoffe erforderlichen Menge eingemischt wird.

19. Verwendung eines oder mehrerer Implantat-Bau- steine nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß der oder die Implantat-Baustein(e) vor dem Einmischen in den Ausgangsstoff des Implantationsmaterials sterilisiert wird bzw. werden, z. B. durch Ethylenoxidbegasung oder Bestrahlung.

20. Verwendung eines oder mehrerer Implantat-Bau- steine, insbesondere nach Anspruch 18 oder 19, dadurch gekennzeichnet, daß die abschließende Mi- schung der Komponenten für ein gebrauchsfertiges Implantationsmaterial in einer abgeschlossenen Einheit, beispielsweise einem sterilen Plastik- oder Glasbehälter, vorzugsweise in einem dafür geeigneten Anmisch- und/oder Applikationssystem, insbesondere unter ver- ringertem Atmosphärendruck, erfolgt.

21. Verwendung eines oder mehrerer Implantat-Bau- steine nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß die abgeschlossene Einheit zur Herstellung eines Kno- chenzements einen oder mehrere Implantat-Bau- 60 stein(e) nach einem der Ansprüche 1 bis 15, eine pul- verförmige oder fein granulierte Feststoffkomponente auf der Basis von Polyacrylat und/oder Polymethacry- lat sowie eine flüssige Monomerkomponente enthält.

22. Verwendung nach einem der Ansprüche 18 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil des oder der Implantat-Bausteine 5 bis 80 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 50 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Implantationsmaterials, beträgt.

- Leerseite -